

Doença de Alzheimer: Diagnóstico

*Autoria: Academia Brasileira de Neurologia
Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia
Sociedade Brasileira de Medicina de Família e
Comunidade*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Apolinário D, Araújo LMQ, Chaves MLF, Lopes LC,
Okamoto IH, Ramos AM, Stein AT, Andrada NC

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada nas seguintes bases de dados: MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms) agrupadas nas seguintes sintaxes: “Brazil” AND “epidemiologic studies” AND “prevalence” AND “Alzheimer’s disease”, “PET SCAN” AND “Alzheimer’s disease”, “sleep apnea” AND “Alzheimer’s disease”, “Alzheimer’s Disease” AND “Cross sectional studies” AND “Neurobehavioral manifestations”, “Alzheimer’s Disease” AND “Magnetic Resonance Imaging” AND “Tomography” AND “Alzheimer’s Disease” AND “Central Nervous System Depressants” AND “Cholinergic Antagonists”, Alzheimer Disease AND “Polymorphism, Genetic” OR “Genetics”. Os artigos foram selecionados após criteriosa avaliação da força de evidência.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Fornecer as principais recomendações relacionadas ao diagnóstico da doença de Alzheimer.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 16.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma síndrome com comprometimento da memória (alteração da capacidade de aprender informações novas ou de recordar informações antigas) associada a um prejuízo em pelo menos, uma das funções cognitivas (linguagem, gnosias, praxias ou funções executivas) e que interfere no desempenho social e/ou profissional do indivíduo e representa um declínio em relação ao nível de funcionamento anterior. Geralmente, o início do declínio cognitivo é insidioso¹(D).

A prevalência mundial de demência aumenta com o envelhecimento, sendo que dos 65 a 69 anos está em torno de 1,2%, dos 70 aos 74 anos, de 3,7%, dos 75 aos 79 anos, de 7,9%, dos 80 aos 84 anos, de 16,4%, dos 85 aos 89 anos, de 24,6%, dos 90 aos 94 anos, de 39,9% e > 95 anos, de 54,8%²(D). No Brasil, a taxa estimada de DA foi de 7,7 por 1000 pessoas-ano em indivíduos com mais de 65 anos. A taxa de incidência praticamente dobra a cada cinco anos, não havendo diferença em relação ao gênero, mesmo assim as mulheres apresentam incidência mais elevada de DA, principalmente em idades mais avançadas³(B).

Na fase pré-clínica da DA, que pode se iniciar na quarta década de vida, ocorre o acúmulo progressivo de placas senis decorrentes do depósito de proteína β -amiloide anormalmente produzida e de emaranhados neurofibrilares, fruto da hiperfosforilação da proteína tau. As áreas mais envolvidas nesse processo neurodegenerativo são o hipocampo e o córtex entorrinal, com perda de volume do hipocampo nas fases mais precoces da doença. Nessa fase, as lesões não são suficientes para causar alterações morfológicas e funcionais⁴(D). Na fase conhecida como comprometimento cognitivo leve, estudos longitudinais demonstraram que, possivelmente, o indivíduo já apresente sintomas subjetivos, como perda de memória e déficit cognitivo mensurável, mas sem notável prejuízo nas atividades da vida diária.

O comprometimento cognitivo leve pode aumentar em até 15 vezes a chance de desenvolver demência, podendo ser um precursor de DA^{5,6}(B).

1. QUAL É A PREVALÊNCIA DE QUEIXA DE MEMÓRIA EM IDOSOS? E QUAIS SÃO AS CAUSAS MAIS FREQUENTES?

A prevalência de queixa de falta de memória em idosos é elevada, mas varia muito, e queixas subjetivas de problemas de memória podem surgir durante o curso de qualquer consulta. Esta prevalência varia de 11%⁷(B) a mais de 55%^{8,9}(B). Também já foi observado que as queixas aumentam com o avanço da idade, sendo 43% em pessoas com 65-74 anos, chegando a 88% naqueles com mais de 85 anos¹⁰(D). Esta variação na prevalência pode ser explicada por seleção de amostra, ou métodos de aferição diferentes. Para avaliar queixa de memória, os estudos empregaram um pequeno número de questões gerais. Os itens incluídos pretendiam especificar queixas gerais sobre memória, mas diferiam em uma variedade de formas.

Um único estudo estimou razão de probabilidade de 1,8 (IC 95% 1,5-2,2) para relato de queixa de memória¹¹(B). Queixas subjetivas de problemas de memória são deficientes em especificidade porque também existe associação de queixas com depressão (que ainda é complicada pela associação de depressão com demência). Portanto, uma queixa subjetiva de memória em idosos tem uma baixa acurácia para diagnóstico de DA.

Dados sobre causa de queixa subjetiva de memória em idosos são controversos. Comprometimento cognitivo (perda de memória objetiva) não foi a causa mais associada à queixa de memória nos estudos que investigaram grupos representativos da comunidade, empregando medidas de desempenho globais como o MEEM⁹(B) ou outros testes de memória¹²(B). No entanto, estudos de base comunitária com

medidas de desempenho de áreas específicas da cognição mostraram associações significativas com queixas de memória em alguns domínios¹³(B).

Indivíduos acompanhados na comunidade não demonstraram relação de queixas de memória com declínio cognitivo e demência^{8,13}(B). Indivíduos com menos de 80 anos, com queixa subjetiva de memória sem perda objetiva da mesma, apresentaram baixo risco de ter ou desenvolver demência, num período de 3,5 anos de seguimento¹⁴(B).

Por outro lado, encontramos associação de comprometimento subjetivo de memória, com risco aumentado de desenvolver demência¹⁵(B). Queixas subjetivas de memória podem não estar correlacionadas com problemas de memória, mas com sintomas depressivos^{8,12}(B) ou traços de personalidade¹⁴(B). Numa grande proporção de indivíduos, as queixas de memória podem representar impressões sobre atitudes relacionadas a um senso geral de auto-eficiência e controle pessoal⁹(B).

Gênero também já foi significativo e independentemente relacionado a queixas de memória. Homens são mais prováveis de queixar-se comparados a mulheres⁹(B). No entanto, há referência de que as mulheres relatam mais queixas subjetivas de memória do que os homens¹²(B), possivelmente por diferenças nos papéis sociais em diferentes idades, além de apresentarem taxas de depressão mais elevadas do que os homens¹⁶(D).

Baixo nível educacional e nível de inteligência pré-mórbido foram associados a queixas subjetivas de memória¹³(B). No entanto, também já foi observado que idosos de nível educacional mais elevado

apresentavam mais queixas do que aqueles de baixa escolaridade¹⁷(B).

O relato subjetivo de um informante de que o paciente tem problemas de memória, especialmente de um informante que viva com paciente, é mais associado com declínio cognitivo do que relatos do paciente, com uma razão de probabilidade para resposta positiva de 6,5 (IC 95% 4,4-9,6)¹¹(B).

Recomendação

Queixas subjetivas de problema memória em idosos são frequentes, mas têm baixa acurácia para diagnóstico de DA. Elas podem não estar correlacionadas com problemas de memória, mas com sintomas depressivos^{8,12}(B) ou traços de personalidade¹⁴(B). Indivíduos com menos de 80 anos, com queixa subjetiva de memória sem perda objetiva da mesma, apresentam baixo risco de ter ou desenvolver demência num período de 3,5 anos de seguimento¹⁴(B).

Recomendamos valorizar mais o relato de problemas de memória de um informante, especialmente se o mesmo viver com o paciente, pois isto geralmente é associado com declínio cognitivo ou perda objetiva de memória, com uma razão de probabilidade para resposta positiva de 6,5 (IC 95% 4,4-9,6)¹¹(B).

2. ENTRE OS PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM DEMÊNCIA, QUAL É A PROPORÇÃO DE PORTADORES DE DA?

Os estudos epidemiológicos brasileiros que avaliaram a prevalência de demência na população com 65 anos ou mais detectaram a frequência de 7,1%. Nestes casos, a proporção de DA foi de 55,1% e DA associada à doença cerebrovascular de 14,4%¹⁸(B). Quanto à incidência anual, esta foi de 1,38% em idosos,

sendo que 50% dos casos novos apresentavam DA provável ou possível³(B). A correlação do diagnóstico clínico de DA com os achados neuropatológicos de autopsia é de cerca de 63% de DA isolada ou associada a alguma outra causa de demência, determinando-se sensibilidade de 75,9% e especificidade de 60,6% para o diagnóstico clínico¹⁹(B).

Recomendação

Ao observar pacientes com mais de 65 anos e com demência, lembrar que 55,1% destas demências são decorrentes de DA e 14,1% são decorrentes de DA associada à doença cerebrovascular¹⁸(B).

3. QUAIS SÃO OS CRITÉRIOS MAIS ADEQUADOS PARA ESTABELECER O DIAGNÓSTICO DE DA?

O diagnóstico de DA deve ser feito por meio da aplicação de critérios clínicos padronizados, como os do *Diagnostic and Statistic Manual - DSM III-R*, *DSM IV* e *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association - NINCDS-ADRDA*^{1,20,21}(D). Os três sistemas são similares quanto ao valor diagnóstico²²(B). Os critérios são preenchidos por meio de uma anamnese bem feita com informante apropriado e exame físico e avaliação cognitiva do paciente.

Os critérios clínicos para o diagnóstico por meio dos critérios NINCDS-ADRDA classificam DA em provável, possível e definitiva. Os critérios para DA provável incluem demência estabelecida por exame clínico e documentada por teste objetivo, como o MEEM²³(B) ou escala de Demência de Blessed²⁴(D) ou similar, e confirmada por testes neuropsicológicos; DA provável terá déficit em duas ou mais áreas da

cognição; piora progressiva da memória e de outras funções cognitivas, ausência de transtorno da consciência; início entre os 40 e os 90 anos de idade; e ausência de transtornos sistêmicos ou outra doença cerebral que possa causar os déficits progressivos de memória e cognição. Os critérios diagnósticos para DA definitiva são critérios para provável DA e evidência histopatológica obtida de biopsia ou necropsia.

Os critérios da DSM-IV para DA incluem desenvolvimento de múltiplos déficits cognitivos manifestados, tanto por comprometimento da memória (capacidade prejudicada de aprender novas informações ou recordar informações anteriormente aprendidas), quanto por uma (ou mais) das seguintes perturbações cognitivas:

- Afasia - perturbação da linguagem;
- Apraxia - capacidade prejudicada de executar atividades motoras, apesar de um funcionamento motor intacto;
- Agnosia - incapacidade de reconhecer ou identificar objetos, apesar de um funcionamento sensorial intacto;
- Perturbação do funcionamento executivo, isto é, planejamento, organização, sequenciamento e abstração.

O curso caracteriza-se por um início gradual e um declínio cognitivo contínuo. Os déficits cognitivos observados não se devem a quaisquer dos seguintes fatores: outras condições do sistema nervoso central que causam déficits progressivos na memória e na cognição (por exemplo, doença cerebrovascular, doença de Parkinson, doença de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia de pressão normal, tumor cerebral); condições sistêmicas que comprovadamente causam demência (por exemplo, hipotireoidismo, deficiência de vitamina B12 ou ácido fólico,

deficiência de niacina, hipercalcemia, neurosífilis e infecção com HIV); condições induzidas por substâncias. Os déficits não ocorrem exclusivamente durante o curso de delírio, e a perturbação não é melhor explicada por outro transtorno do eixo I (por exemplo, transtorno depressivo maior e esquizofrenia).

O diagnóstico de DA por meio dos critérios NINCDS-ADRDA mostra boa confiabilidade [índice Kappa de 0,51²⁵(B); até 0,73²⁶(B)]. Concordância interavaliador de 95% foi observada para estes critérios, com intervalo de um ano entre avaliação inicial e seguimento²⁷(B).

Acurácia do diagnóstico clínico de DA pelo DSM III-R alcançou sensibilidade de 51% e especificidade de 97%²⁸(B), enquanto DA provável pelos critérios NINCDS-ADRDA mostrou sensibilidade 49% e especificidade de 100%²⁸(B). A combinação de DA provável com possível mostrou sensibilidade de 61% e especificidade de 97%²⁸(B).

A avaliação do valor diagnóstico da definição de DA pelos critérios NINCDS-ADRDA ou pelo DSM III-R alcançou sensibilidade de 93% e especificidade de 55%²⁹(B).

Para pacientes atendidos em ambulatório, a sensibilidade do diagnóstico clínico de DA (NINCDS-ADRDA provável e possível) foi 98% e a especificidade foi 84%, para um grupo da comunidade, a sensibilidade foi 92% e a especificidade de 79%³⁰(B).

A acurácia (número de casos suspeitos confirmados pela necropsia) da definição de DA provável pelos critérios NINCDS-ADRDA numa amostra comunitária variou de 83%³¹(B) até 100% em série de pacientes³²(B).

Recomendação

O diagnóstico de DA é feito por meio de critérios clínicos padronizados²⁵⁻²⁶(B), utilizando-se de uma anamnese bem feita com informante apropriado, exame físico e avaliação cognitiva do paciente. Depois desta avaliação, a DA poderá ser considerada provável²⁸(B), possível²⁸(B) ou definitiva (biopsia ou necropsia).

Recomendamos pensar em DA quando observados múltiplos déficits cognitivos manifestados tanto por comprometimento da memória (capacidade prejudicada de aprender novas informações ou recordar informações anteriormente aprendidas), e também quando observada alteração de uma (ou mais) das seguintes funções cognitivas: afasia, apraxia, agnosia e perturbação do funcionamento executivo¹(D).

4. QUAL É A ACURÁCIA DO MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL NA DETECÇÃO DE DEMÊNCIA EM PACIENTES COM DIFERENTES NÍVEIS DE ESCOLARIDADE?

O MEEM foi elaborado para auxiliar o clínico a estimar quantitativamente o prejuízo cognitivo de seus pacientes³³(D). No entanto, ele vem sendo utilizado para classificar a demência em leve, moderada e grave. Além disso, também tem sido aplicado para acompanhamento da evolução de pacientes com diagnóstico de demência já definido³⁴(D).

O MEEM consiste de várias questões agrupadas em sete categorias, totalizando a pontuação em 30 pontos³³(D). Esse instrumento tem sido utilizado por vários estudos na primeira etapa do rastreamento do diagnóstico de demência³⁴(D). No entanto, ele sofre algumas variações, dependendo do nível de escolaridade²³(B)³⁴(D). Entre os pacientes com baixo

nível de escolaridade, pode ocorrer aumento dos falsos positivos e entre aqueles com alto nível de escolaridade, aumento dos falsos negativos³⁴(D).

No Brasil, foi determinado que 13 fosse o ponto de corte para pessoas analfabetas, com sensibilidade de 82,4% e especificidade de 97,5%³⁵(B). Em outro estudo também realizado no Brasil, concluiu-se que seria necessário diferenciar os pontos de corte, sugerindo para os idosos sem escolaridade os pontos de corte de 19/20 (sensibilidade de 80% e especificidade de 70,9%) e de 23/24 para aqueles com escolaridade (sensibilidade de 77,8% e especificidade de 75,4%)³⁶(B).

Em uma revisão³⁴(D), foram examinadas as propriedades psicométricas do MEEM. A partir da revisão de artigos publicados durante 26 anos, foram encontrados níveis de confiabilidade, de moderados a altos, com alta confiabilidade teste-reteste (0,8% a 0,95%), assim como as medidas de consistência interna.

O ponto de corte de 23/24 apresentou sensibilidade de 54% a 100% e especificidade em torno de 62% a 100% para diagnóstico de demência em indivíduos com alto nível de escolaridade³⁴(D). Esses achados foram confirmados por outro estudo³⁶(B), no qual clínicos gerais avaliaram idosos (> 60 anos) sob suspeita de demência. Os níveis de sensibilidade citados nos dois estudos foram elevados para detecção de demência moderada a grave. No entanto, o seu nível de sensibilidade foi inferior quando utilizado para a discriminação de um idoso sem demência, de um indivíduo com demência leve³⁷(B).

Recomendação

O MEEM pode ser utilizado em rastreamento no diagnóstico de demência³⁴(D). No

entanto, ele sofre algumas variações, dependendo do nível de escolaridade²³(B). Entre os pacientes com baixo nível de escolaridade, pode ocorrer aumento dos falsos positivos e entre aqueles com alto nível de escolaridade, aumento dos falsos negativos³⁴(D). Sua acurácia depende do ponto de corte utilizado e da população estudada.

5. QUAIS OUTROS TESTES PODEM SER UTILIZADOS PARA DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DA EVOLUÇÃO NA DA?

A população brasileira é muito heterogênea, com algumas características próprias que a diferem dos demais países, principalmente quando se trata de graus de escolaridade de uma população mais idosa. Sabidamente testes elaborados para se avaliar uma população com alta escolaridade e culturalmente distinta da nossa podem não ser adequados para utilização em nosso país. Além do MEEM como avaliação cognitiva já sugerida, recomenda-se para avaliação funcional o IQCO³⁷(B), o questionário Pfeffer ou Escala Bayer de atividade diária³⁸(D).

A função cognitiva pode ser avaliada com as seguintes escalas:

- Função cognitiva global: MEEM³⁴(D);
- Informação-Memória-Concentração de Blessed²⁴(D), CASI-S^{39,40}(B);
- Memória: recordação tardia do CERAD ou de objetos apresentados como figuras^{41,42}(B);
- Atenção: teste de Trilhas, extensão de dígitos⁴³(B);
- Linguagem: Teste de nomeação de Boston, do ADAS-cog ou do NEUROPSI^{41,44}(B);
- Funções Executivas: fluência verbal⁴⁵(B), desenho do relógio^{43,46}(B);
- Conceituação e Abstração: teste de semelhanças do CAMDEX⁴⁶(B) ou do NEUROPSI⁴⁴(B), arranjo de figuras do WAIS-R⁴⁶(B);
- Habilidades Construtivas: desenhos do CERAD⁴¹(B), desenho do relógio⁴⁴(B).

Recomendação

Recomenda-se a utilização de testes cognitivos em combinação com testes funcionais para melhor diagnóstico de DA. Além das escalas de diagnóstico, estudos brasileiros avaliam a intensidade e o estágio da demência, além de avaliação das alterações comportamentais. As escalas de gravidade mais empregadas foram o CDR (*"Clinical Dementia Rating"*)⁴⁷(D), seguida pelo CGI (*"Clinical Global Impression"*)⁴⁸(B). A quantificação das alterações de comportamento tem sido realizada com o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI) e da BEHAVE-AD. A qualidade de vida é outro aspecto que deve ser considerado na avaliação do paciente com DA e o impacto em seus familiares/cuidadores⁴⁹(B).

6. COMO PERCEBER OS DÉFICITS COGNITIVOS E AS ALTERAÇÕES DE COMPORTAMENTO EM PACIENTES COM FASES DIFERENTES DA DA: PRÉ-DEMÊNCIA, DEMÊNCIA INICIAL, MODERADA E AVANÇADA?

Testes rigorosos para avaliar a memória episódica são os melhores preditores neuropsicológicos da conversão subsequente do comprometimento cognitivo leve para a DA. Existem exames de imagem que demonstram alterações cerebrais iniciais, ambas estruturais ou metabólicas, mas nenhum exame pode identificar de forma precisa a possibilidade de evolução do

comprometimento cognitivo leve (CCL) para um quadro demencial ou para a própria DA^{50,51}(D). Quando são associados testes para avaliação cognitiva e exames de imagem, consegue-se melhorar a acurácia diagnóstica de prever declínio cognitivo, comparado com cada modalidade individualmente⁵²(D). Como não foi identificado benefício clínico para realizar o tratamento do comprometimento cognitivo leve, a utilidade do diagnóstico pré-clínico é incerta. No entanto, existem estudos demonstrando que a identificação precoce do comprometimento cognitivo leve pode retardar a necessidade de institucionalização e reduzir o risco de um diagnóstico e manejo inadequado⁵³(B).

A fase estável do comprometimento cognitivo leve finaliza com um detectável declínio cognitivo, durando de dois a cinco anos, nos quais a memória semântica (armazenamento de fatos e o conhecimento geral) e a memória implícita (a influência não consciente da experiência passada no desempenho subsequente) também se tornam comprometidas. Nessa fase inicial, além do comprometimento da memória a curto-prazo, pode aparecer a repetição de questões, a redução do interesse por algumas atividades que anteriormente lhe causavam prazer e o prejuízo nas atividades da vida diária⁵⁴(D). Alguns indivíduos com CCL podem evoluir em dois ou três anos para demência em fase inicial - com uma taxa de conversão de 12%⁵⁴(D).

Na fase moderada da doença, ocorre progressão do déficit cognitivo, disfunção executiva, piora do comprometimento nas atividades da vida diária, aparecimento de alterações de comportamento e sintomas psicológicos. Na fase grave da doença, pode

ocorrer agitação, alteração no padrão de sono, maior necessidade de auxílio para se vestir, tomar banho, se alimentar, alterações mais importantes no comportamento e sintomas psicológicos mais intensos⁵⁴(D). Na fase muito grave da doença, o paciente torna-se acamado, incontinente e suas habilidades psicomotoras básicas estão comprometidas⁵⁴(D).

Os sintomas psicológicos, como depressão maior, podem ocorrer em 24% a 32% dos casos de DA, ansiedade em 17% a 27%, apatia em até 41% e alucinações em 23%⁵⁵(D).

Recomendação

Nenhum exame de imagem pode identificar de forma precisa a possibilidade de evolução do comprometimento cognitivo leve (CCL) pré-demencial para um quadro demencial ou para a própria DA^{50,51}(D).

Alguns indivíduos com CCL podem evoluir em dois ou três anos para demência em fase inicial - com uma taxa de conversão de 12%⁵⁴(D).

Na fase de demência inicial, além do comprometimento da memória a curto-prazo, pode aparecer a repetição de questões, a redução do interesse por atividades que anteriormente causavam prazer e o prejuízo nas atividades da vida diária⁵⁴(D). A evolução clínica da doença pode ser acompanhada pela piora dos déficits cognitivos e pelo agravamento das alterações comportamentais.

7. QUAIS SÃO OS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DA DA?

Os seguintes diagnósticos diferenciais de DA devem ser considerados:

- Demência vascular⁵⁶(B): os critérios mais utilizados para a demência vascular são o “Critério da Califórnia” (“*State of California AD Diagnostic and Treatment Centers Criteria*”), o critério “NINDS-AIREN” (“*National Institute of Neurologic Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences*”), a “Escala Isquêmica de Hachinski” (HIS) modificada por Rosen, e a do Manual de Diagnóstico e Estatística de Desordens Mentais - 4ª edição (DSM-IV). Todos apresentam uma sensibilidade baixa (com acurácia média em torno de 50%), mas com alta especificidade (média de 87%) em cinco estudos avaliados⁵⁷(B). A Escala Isquêmica de Hachinski pode ser utilizada no diagnóstico de demência vascular⁵⁶(B).
 - Demência por Corpos de Lewy - (DCL)⁵⁸(B): DCL tem sido caracterizada como um quadro de demência, com alterações de marcha/equilíbrio (parkinsonismo) e flutuações na cognição com variações na atenção e alerta, com relatos de alucinações e delírios bem estruturados. Outras características que auxiliam no diagnóstico de DCL são a sensibilidade excessiva aos neurolépticos, alterações de sono REM e baixa recaptção de transportadores de dopamina no PET ou SPECT. Além disso, outras características podem estar presentes, mas com pouca sensibilidade, como síncope e quedas repetidas, perdas de consciência não justificáveis, disfunção autonômica grave, outros tipos de alucinação e delírios, depressão, relativa preservação de estruturas de lobo temporal na tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), hipofluxo occipital no PET/*Spect*, cintilografia miocárdica anormal (MIB), ondas lentas frequentes no eletroencefalograma (EEG), com algumas ondas agudas intervaladas no lobo temporal. Os estudos têm demonstrado baixa sensibilidade (média de 58%), com alta especificidade (87%, em média) para estes critérios diagnósticos na avaliação clínica⁵⁹(D).
 - Demência Fronto-Temporal (DFT)⁶⁰(D): menos frequente que DA, demência vascular e DCL nas populações mais idosas, a DFT assume um papel importante na prevalência em populações mais jovens (antes dos 50 anos de idade). O quadro clínico é caracterizado por perda de crítica pessoal e social, hiperoralidade, comportamentos estereotipados e comportamento perseverativo, possuem uma razoável sensibilidade (63% a 73%), com melhor especificidade (97% a 100%) na comparação com pacientes com DA⁶¹(B). Não existem características clínicas que possam ser utilizadas para estabelecer um diagnóstico histológico para os subtipos de DFT.
 - Doenças Priônicas: as características de Demência rapidamente progressiva (2-3 anos), atividade periódica de ondas agudas no EEG e análise do tecido cerebral são ainda as marcas da Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), porém a possibilidade de dosagem da proteína 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano trazer maior acurácia no diagnóstico⁶²(B).
- Recomendação**
- Além de sinalizar os diagnósticos diferenciais, há necessidade de recomendar como fazer na prática essa diferenciação.

8. QUAIS COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS SÃO FREQUENTES NA DA?

Tomando-se como critério as definições clássicas para o diagnóstico de transtornos psiquiátricos, as comorbidades mais frequentes nos indivíduos com DA são os transtornos de humor e de ansiedade. Em estudos transversais de prevalência, a proporção de pacientes com DA que preencheu critérios para depressão variou de 1,5% a 26%⁶³(A), enquanto a prevalência de ansiedade generalizada variou entre 5% e 15%⁶⁴(A).

A grande variabilidade observada, além de refletir a seleção de diferentes populações e instrumentos, levanta questionamentos sobre a validade dos critérios diagnósticos gerais quando aplicados ao contexto específico do indivíduo com DA. Assim, há uma tendência cada vez maior de adaptar os critérios diagnósticos para as particularidades psicopatológicas do paciente com DA⁶⁵(B).

Ainda nesse sentido, tem sido comum o uso de instrumentos para detectar e quantificar os sintomas neuropsiquiátricos, como o Inventário Neuropsiquiátrico⁶⁶(B). Nos cuidadores de pacientes com DA, há pelo menos um sintoma neuropsiquiátrico em 78% dos casos. Os sintomas mais comuns foram apatia (53%), depressão (38%), distúrbio do sono (38%) e ansiedade (25%)⁶⁷(B).

Recomendação

Observar a associação frequente entre DA com comorbidades psiquiátricas, principalmente os transtornos de humor e de ansiedade; a prevalência de depressão variou de 1,5 a 26%⁶³(A), enquanto que a ansiedade generalizada variou entre 5% e 15%⁶⁴(A). Para detectar

e quantificar os sintomas neuropsiquiátricos normalmente utiliza-se o Inventário Neuropsiquiátrico⁶⁶(B).

9. HÁ VANTAGENS NO USO DA RM EM RELAÇÃO À TM AO REALIZARMOS EXAMES COMPLEMENTARES NA AVALIAÇÃO DA DA?

A obtenção de neuroimagem na avaliação do paciente com declínio cognitivo tem a função principal de afastar causas potencialmente reversíveis, como hematomas, hidrocefalia e neoplasias. Nessa função, a TC e a RM sem contraste apresentam desempenho semelhante como método inicial, embora a primeira seja uma técnica de menor custo e maior acessibilidade⁵⁶(B).

A RM pode detectar lesões vasculares não reveladas na TC, que justificam um controle mais rigoroso do risco cardiovascular. No entanto, não existe evidência suficiente de que essa estratégia realmente possa determinar medidas capazes de atenuar a progressão da doença⁶⁸(B).

Ao caracterizar melhor a atrofia de regiões específicas, a RM pode oferecer alguma vantagem na formulação do diagnóstico diferencial. Uma imagem coronal revelando atrofia de hipocampo, por exemplo, confere suporte à hipótese de DA. No entanto, há uma ampla sobreposição entre as imagens observadas no envelhecimento normal e aquelas observadas nas fases iniciais de DA. A capacidade da RM em agregar acurácia adicional após uma boa avaliação clínica ainda não está bem estabelecida⁶⁹(B).

Recomendação

Nenhum exame de imagem pode diagnosticar a DA^{50,51}(D). Com a intenção

de afastar causas reversíveis de declínio cognitivo, como hematomas, hidrocefalia e neoplasias, a TC tem melhor custo-benefício que a RM⁵⁶(B). Com a intenção de controle rigoroso do risco cardiovascular, a RM revela lesões vasculares não demonstradas à TC, mas esta informação não atenua a progressão da DA⁶⁸(B). A capacidade da RM em agregar acurácia ao diagnóstico de DA, após uma boa avaliação clínica, ainda não está bem estabelecida⁶⁹(B).

10. O EEG É UM INSTRUMENTO PARA AVALIAR A EVOLUÇÃO DA FUNÇÃO CEREBRAL NA DA?

Não há evidência até o momento que recomende o EEG como um instrumento de avaliação da evolução da DA, portanto a realização desse exame na avaliação de rotina de pacientes dementados não está indicada⁵⁶(B).

No entanto, o papel do EEG quantitativo (EEGq) como um marcador clínico de doença precoce ou progressão tem merecido maior atenção, em função dos recentes avanços tecnológicos e de sua possível relevância prática, considerando ser um método disponível e não-invasivo. Alguns estudos indicam que o EEGq pode ser um marcador precoce de prejuízo cognitivo, não só identificando indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL), mas também os que irão progredir para DA⁷⁰(A)⁷¹(B). Alguns pacientes com CCL apresentaram evolução para DA e outros permanecem estáveis, sendo que a análise de frequências do EEGq permitiu distinguir o subgrupo que sofreria deterioração para a DA⁷²(B). Os índices de sensibilidade foram de 88,9% e especificidade

de 84,3% para prever pacientes que apresentariam CCL ou demência; quando considerados somente aqueles que evoluíram para demência, os índices subiram para 96,3% e 94,1%, respectivamente⁷²(B).

Mais estudos são necessários no sentido de estabelecer a indicação do EEGq como um biomarcador de prejuízo cognitivo precoce e conversão de CCL em demência.

Recomendação

Não recomendamos a realização de EEG como instrumento de avaliação da evolução da DA⁵⁶(B). Mais estudos são necessários no sentido de indicar o EEGq como um biomarcador de prejuízo cognitivo precoce, apesar da análise de frequência do EEGq permitir distinguir o subgrupo que sofreria deterioração para a DA⁷²(B).

11. A ANÁLISE LIQUÓRICA É UM INSTRUMENTO ÚTIL PARA AVALIAR A EVOLUÇÃO DA FUNÇÃO CEREBRAL NA DA?

Não há evidência demonstrando o papel da análise líquórica na avaliação da evolução da função cerebral (função cognitiva, comportamental ou outras). Níveis reduzidos de β -amiloide₁₋₄₂ foram observados no líquido de pacientes com DA em relação a idosos normais^{73,74}(B). A sensibilidade para diferenciar pacientes com DA incipiente de sujeitos com comprometimento cognitivo leve foi de 68% e a especificidade de 97%, ao longo de um seguimento aproximado de 20 meses⁷⁵(A). Também foi demonstrado que pacientes com CCL que evoluem para demência apresentavam níveis significativamente mais baixos de β -amiloide₁₋₄₂ e níveis mais elevados de proteína

tau líquóricos do que aqueles que não progrediram para demência⁷⁶(B).

Pacientes com DA mostraram níveis de proteína tau no líquido significativamente mais elevados em relação a controles normais. Este achado apresentou sensibilidade de 80% a 97% e especificidade de 86% a 95%⁷⁷(B). Porém, proteína tau líquórica elevada pode ser observada em pacientes com outras doenças neurodegenerativas⁷⁸(B). A medida simultânea de β -amiloide₁₋₄₂ e proteína tau no líquido apresentam sensibilidade de 85% e especificidade de 87%^{73,74}(B).

Há necessidade de mais estudos para estabelecer o valor que o uso destes marcadores, isoladamente ou combinados, adiciona ao diagnóstico clínico da DA.

Não há evidência que sustente a realização de punção lombar na avaliação de rotina de pacientes com demência, exceto nas seguintes condições: presença de câncer metastático suspeita de infecção do sistema nervoso central (SNC), sorologia sérica reativa para sífilis, hidrocefalia, idade menor de 55 anos com demência rapidamente progressiva, imunossupressão ou suspeita de vasculite do SNC⁵⁶(B).

Recomendação

Não recomendamos a realização de análise líquórica para avaliar a evolução da função cerebral na DA. A punção lombar de pacientes com demência deve ser feita na presença de câncer metastático, suspeita de infecção do SNC, sorologia sérica reativa para sífilis, hidrocefalia, idade menor de 55 anos com demência rapidamente progressiva, imunossupressão ou suspeita de vasculite do SNC⁵⁶(B).

12. PACIENTE COM CASO DE DA NA FAMÍLIA DEVE SER SUBMETIDO À AVALIAÇÃO GENÉTICA? COMO DEVE SER A ABORDAGEM CLÍNICA DESSES PACIENTES?

No presente momento do conhecimento científico, não existe evidência suficiente que justifique a realização de avaliação genética na prática clínica para familiares de pessoas com DA.

A DA apresenta-se em dois tipos distintos: DA de início recente e DA de início tardio. A DA de início recente tem um componente familiar e apresenta três marcadores genéticos: genes da proteína precursora amiloide, da presenilina 1 e 2, considerados deterministas, sendo citado 100% de penetrância⁷⁹(D). No entanto, menos de 5% dos casos de DA são relacionadas a estes genes e o PS 2 e APP são bem mais raros que o PS 1. Filhos de pai e mãe com DA de início tardio apresentam um risco cumulativo de 20% de desenvolver a doença aos 70 anos e de 60% aos 80 anos, que é maior do que o esperado na população geral e reforça a ideia da influência genética no desenvolvimento da DA de início tardio⁸⁰(B). São descritos vários polimorfismos de baixa penetrância, porém com alta frequência, associados à DA de início tardio e, destes, o alelo $\epsilon 4$ do gene da apolipoproteína E é o mais forte marcador, mesmo em idosos acima de 90 anos⁸¹(B).

O alelo $\epsilon 4$ do gene da apolipoproteína E (APOE4) é um gene de suscetibilidade à DA de início tardio, sendo que sua presença aumenta o risco de ter a doença em três vezes (em heterozigose, em caucasianos: OR: 2,8; IC95% $p < 0,0000$ e em japoneses: OR: 3,9; IC95% 1,9 – 8,0; $p = 0,0002$) e em até 20 vezes (em homozigose, em caucasianos: OR: 11,8; IC95% 7,0 – 19,8; $p < 0,0000$ e em japoneses: OR:

21,8; IC95% 8,6 – 55,3; $p=0,000$), dependendo da etnia⁸²(B). No entanto, sua aplicabilidade para o uso clínico ainda é questionável, já que possui baixos valores preditivos negativos e positivos na população geral (de baixo risco). Assim como outros testes genéticos, os valores preditivos positivos e negativos são maiores, quando aplicados para populações de maior risco para DA⁸³(B).

O impacto do APOE4 é modificado por fatores extrínsecos, como é típico das doenças multifatoriais. Pessoas portadoras da APOE4 sedentárias têm um risco quatro vezes maior de desenvolver DA quando comparadas às não-portadoras do alelo E4 e fisicamente ativas (OR: 5,53 IC95%: 2,31–13,23). Tabagistas com APOE4 têm duas vezes mais risco do que não-fumantes sem o alelo E4 (IC95%, 1,37 – 7,35). O baixo consumo de gordura poliinsaturada aumenta o risco para DA na presença do APOE4 em relação a um maior consumo em não-portadores do alelo (OR: 5,00; IC95%: 1,45 – 17,42) e o maior consumo de gordura saturada aumenta o risco em seis vezes (OR: 7,05; IC95%: 1,34 – 37,06). Em relação ao consumo de bebida alcoólica, bebedores frequentes com APOE4 têm risco maior de DA que bebedores infrequentes sem o APOE4 (OR: 3,81, IC95%: 1,14 – 12,75), com efeito aditivo entre consumo de álcool e presença do APOE4⁸⁴(B).

Apesar dos vários estudos apresentando a associação do APOE4 e DA, existem muitos fatores concorrentes que modificam o resultado esperado pelo teste, isto é, ter ou não ter DA. Além disso, até o momento não existem terapêuticas preventivas que justifiquem a avaliação genética na prática clínica diária. Porém, em ambiente de pesquisa, são feitas

avaliações genéticas e há a preocupação de se avaliar o efeito do resultado sobre a saúde mental dos participantes.

Na população americana, as pessoas mais interessadas em conhecer seu perfil genético de risco para DA (APOE4) são mulheres com escolaridade de nível superior e idade abaixo de 60 anos. Este interesse é motivado pela possibilidade de planejar a vida e encarar o medo da doença (enfretamento). O conhecimento do risco parece estar associado a mudanças comportamentais com engajamento em atividades potencialmente protetoras, como atividade física e mudanças na dieta. Não há associação de ansiedade ou piora do bem-estar mental com o conhecimento do risco⁸⁵(B). Também parece não existir diferença em relação ao estresse pelo conhecimento do perfil genético entre avaliação da APOE (susceptibilidade) e indicadores determinantes de demência (PS1, PS2 para DA e TAU para demência fronto-temporal)⁸⁶(B).

Familiares de portadores de DA devem ter suas dúvidas esclarecidas e oferecidas informações sobre medidas com potencial de prevenir a DA, como controle de fatores de risco cardiovascular, atividade física regular e alimentação equilibrada e saudável. Até o momento, não existe proposta de terapia medicamentosa para pessoas saudáveis a fim de prevenir a DA. Foram feitas avaliações de resposta terapêutica aos vários tratamentos farmacológicos em pacientes ainda sem DA instalada, de acordo com a presença da APOE4 e não apresentaram nenhum benefício^{87,88}(A)^{89,91}(B).

Recomendação

Não recomendamos a realização de testes genéticos para avaliação de risco de DA, pois a

aplicação clínica destas informações ainda é questionável⁸³(B). Recomendamos que os familiares de portadores de DA tenham suas dúvidas esclarecidas e oferecidas informações sobre medidas com potencial de prevenir a DA, como controle de fatores de risco cardiovascular, atividade física regular e alimentação equilibrada e saudável. Aqueles familiares com queixas cognitivas devem ser submetidos à avaliação clínica como os demais pacientes com queixas semelhantes.

13. QUAL É O BENEFÍCIO CLÍNICO DA SOLICITAÇÃO DO PET-SCAN PARA A AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM DA?

A tomografia por emissão de pósitrons pode determinar, por meio da aplicação de FDG (2-fluoro-2-deoxi-D-glicose), sinais de hipometabolismo (redução do fluxo) e de atrofia da substância cinzenta, especialmente em regiões cerebrais mais relacionadas à cognição, como hipocampo, córtex entorrinal, córtex temporal, orbitofrontal e cíngulo posterior. Na DA, observa-se também redução no metabolismo do lobo parietal e temporal, com perfil metabólico diferente do envelhecimento cognitivo normal ou outras demências. Um dos objetivos do uso deste exame seria obter diagnósticos mais precoces, anteriores ao próprio surgimento de queixas clínicas. O impacto clínico da obtenção de diagnóstico muito precoce de DA é, entretanto, discutível do ponto de vista populacional, já que as drogas disponíveis para o tratamento da doença têm custo elevado e eficácia limitada na modificação da evolução da doença.

Os estudos que avaliam a aplicação do PET SCAN têm estabelecido escores estruturais e funcionais para quantificar o grau de perda, com acurácia de 97,8% para diagnóstico de DA⁹²(A).

A correlação do diagnóstico clínico de DA com os achados de necropsia foi de 70% e aumentou para 84% com achados positivos no PET. A contribuição, porém, foi considerada modesta, pois a acurácia diagnóstica atingida foi a mesma quando aguardados quatro anos de seguimento clínico⁹³(B). A maioria dos estudos ficou restrita a série de casos. Pode-se considerar a contribuição do PET SCAN como secundária, sempre aplicável depois da evidência clínica primária (forte suspeita ou dúvida diagnóstica)⁹⁴(B).

Recomendação

O impacto clínico da utilização do PET-SCAN para avaliar portadores de DA é muito restrito. A contribuição é modesta, pois a acurácia diagnóstica atingida foi a mesma quando aguardados quatro anos de seguimento clínico⁹³(B). Pode-se considerar a contribuição do PET-SCAN como secundária, sempre aplicável depois da evidência clínica primária (forte suspeita ou dúvida diagnóstica)⁹⁴(B).

14. HÁ VANTAGENS EM APLICAR TESTES FUNCIONAIS PARA ACOMPANHAR O PORTADOR DE DA?

A avaliação funcional é parte fundamental do diagnóstico de DA¹(D), visto que a síndrome demencial obrigatoriamente repercute na vida social do indivíduo, comprometendo a sua capacidade de realizar atividades de autocuidado e/ou convívio na vida em comunidade. Tradicionalmente, divide-se em dois níveis: básicas (autocuidado) e instrumentais (vida na comunidade). Dentre os vários testes funcionais descritos para avaliação da capacidade funcional, os questionários de “Atividades de Vida Diária”⁹⁵(D) e de “Atividades Instrumentais de Vida Diária”⁹⁶(D) são amplamente usados e recomendados.

Em relação à cognição, podem ser usados testes para o rastreio, por exemplo, MEEM²³(B), para diagnóstico⁴¹(B), graduação da fase clínica⁹⁷(B) ou para acompanhamento⁹⁸(D). Além disso, existem também os instrumentos de avaliação do comportamento (como, por exemplo, o NPI – *Neuropsychiatric Inventory*)⁶⁶(B). As escalas de avaliação cognitiva, testes funcionais e de comportamento são úteis por apresentar evidência objetiva de mudança do estado do paciente, sendo fundamentais na pesquisa de intervenções para tratamento ou prevenção. Podem também ser aplicadas na prática clínica para melhor registro da evolução da doença e facilitar a comunicação entre o médico e familiares/cuidadores. Não existem estudos que avaliem diretamente o benefício do uso dessas escalas na prática clínica.

Recomendação

Recomendamos aplicar teste para avaliação da capacidade funcional^{95,96}(D), avaliação cognitiva^{23,42,97}(B) e avaliação de comportamento⁶⁶(B). As escalas de avaliação cognitiva, testes funcionais e de comportamento são úteis por apresentar evidência objetiva de mudança do estado do paciente, sendo fundamentais na pesquisa de intervenções para tratamento ou prevenção. Na consulta médica, os testes padronizados são instrumentos que auxiliam a avaliação clínica, porém não a substitui.

CONFLITO DE INTERESSE

Okamoto IH: recebeu honorário para conferência e palestras patrocinadas pelas empresas Novartis, Janssen, Wyeth e Apsen; recebeu honorários para organização de atividade de ensino e honorários de consultoria dos Laboratórios Novartis, Janssen, Wyeth e Apsen.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. DMS-IV - Manual Diagnóstico de Estatístico dos Distúrbios Mentais. 4ª ed. 1995.
2. Fratiglioni L, de Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999;15:365-75.
3. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E Jr, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004;18:241-6.
4. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ* 2009;338:b158.
5. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-7.
6. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-42.
7. Jungwirth S, Fischer P, Weissgram S, Kirchmeyer W, Bauer P, Traql KH. Subjective memory complaints and objective memory impairment in the Vienna-Transdanube aging community. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:263-8.
8. Blazer DG, Hays JC, Fillenbaum GG, Gold DT. Memory complaint as a predictor of cognitive decline: a comparison of African American and White elders. *J Aging Health* 1997;9:171-84.
9. Riedel-Heller SG, Matschinger H, Schork A, Angermeyer MC. Do memory complaints indicate the presence of cognitive impairment? Results of a field study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249:197-204.
10. Larabee GJ, Crook TH 3rd. Estimated prevalence of age-associated memory impairment derived from standardized tests of memory function. *Int Psychogeriatr* 1994;6:95-104.
11. Carr DB, Gray S, Baty J, Morris JC. The value of informant versus individual's complaints of memory impairment in early dementia. *Neurology* 2000;55:1724-6.
12. O'Connor DW, Pollitt PA, Roth M, Brook PB, Reiss BB. Memory complaints and impairment in normal, depressed and demented elderly persons identified in a community survey. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:224-7.
13. Schofield PW, Marder K, Dooneief G, Jacobs DM, Sano M, Stern Y. Association of subjective memory complaints with subsequent cognitive decline in community-dwelling elderly individuals with baseline cognitive impairment. *Am J Psychiatry* 1997;154:609-15.
14. Hänninen T, Hallikainen M, Koivisto K, Helkala EL, Reinikainen KJ, Soininen H,

- et al. A follow-up study of age-associated memory impairment: neuropsychological predictors of dementia. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1007-15.
15. St John P, Montgomery P. Is subjective memory loss correlated with MMSE scores or dementia? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16:80-3.
16. Jorm AF. Sex and age differences in depression: a quantitative synthesis of published research. *Aust N Z J Psychiatry* 1987;21:46-53.
17. Jonker C, Launer LJ, Hooijer C, Lindeboom J. Memory complaints and memory impairment in older individuals. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:44-9.
18. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2002;16:103-8.
19. Gay BE, Taylor KI, Hohl U, Tolnay M, Staehelin HB. The validity of clinical diagnoses of dementia in a group of consecutively autopsied memory clinic patients. *J Nutr Health Aging* 2008;12:132-7.
20. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text revision ed. Washington: American Psychiatric Association; 2000.
21. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
22. Kukull WA, Larson EB, Reifler BV, Lampe TH, Yerby MS, Hughes JP. The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neurology* 1990;40:1364-9.
23. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777-81.
24. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968;114:797-811.
25. Blacker D, Albert MS, Bassett SS, Go RC, Harrell LE, Folstein MF. Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *Arch Neurol* 1994;51:1198-204.
26. Farrer LA, Cupples LA, Blackburn S, Kiely DK, Auerbach S, Growdon JH, et al. Interrater agreement for diagnosis of Alzheimer's disease: the MIRAGE study. *Neurology* 1994;44:652-6.
27. Forette F, Henry JF, Orgogozo JM, Dartigues JF, Péré JJ, Hugonot L, et al. Reliability of clinical criteria for the diagnosis of dementia. A longitudinal

- multicenter study. *Arch Neurol* 1989; 46:646-8.
28. Jobst KA, Barnetson LP, Shepstone BJ. Accurate prediction of histologically confirmed Alzheimer's disease and the differential diagnosis of dementia: the use of NINCDS-ADRDA and DSMIII-R criteria, spect, X-ray CT, and Apo E4 in medial temporal lobe dementias. *Oxford Project to Investigate Memory and Aging. Int Psychogeriatr* 1998;10:271-302.
29. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, Mirra S, Evans D, Roses AD, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. N Engl J Med* 1998;338:506-11.
30. Massoud F, Devi G, Stern Y, Lawton A, Goldman JE, Liu Y, et al. A clinicopathological comparison of community-based and clinic-based cohorts of patients with dementia. *Arch Neurol* 1999;56:1368-73.
31. Lim A, Tsuang D, Kukull W, Nochlin D, Leverenz J, McCormick W, et al. Cliniconeuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 1999;47: 564-9.
32. Morris JC, McKeel DW Jr, Fulling K, Torack RM, Berg L. Validation of clinical diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988;24:17-22.
33. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975;12: 189-98.
34. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:922-35.
35. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:1-7.
36. Almeida OP. Psychiatric symptoms among patients with dementia seen in an ambulatory service. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:937-43.
37. Wind AW, Schellevis FG, Van Staveren G, Scholten RP, Jonker C, Van Eijk JT. Limitations of the Mini-Mental State Examination in diagnosing dementia in general practice. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:101-8.
38. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: cognitive and functional evaluation. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:720-7.
39. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, et al. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special

- reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry* 1986;149:698-709.
40. Viana GS, Bruin VM, Leitão MCA, Rouquayrol MZ. Adaptação de um teste de “screening” para a detecção de demência. *J Bras Psiquiatr* 1988;37:29-31.
41. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59:532-6.
42. Nitrini R, Caramelli P, Herrera Jr E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MT, et al. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:634-8.
43. Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Sauaia N, et al. Neuropsychological tests of simple application for diagnosing dementia. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:457-65.
44. Ostrosky-Solís, Ardila A, Rosselli M. NEUROPSI: a brief neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *J Int Neuropsychol Soc* 1999;5:413-33.
45. Brucki SMD, Malheiros SM, Okamoto IH, Bertolucci PH. Normative data on the verbal fluency test in the animal category in our milieu. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:56-61.
46. Bottino CM, Stoppe A Jr, Scalco AZ, Ferreira RC, Hototian SR, Scalco MZ. Validade e confiabilidade da versão brasileira do CAMDEX. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(Suppl 3):S20.
47. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-72.
48. Guy W. Clinical Global Impressions (CGI). In: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol Drug Abuse and Mental Health Administration, NIMH Psychopharmacology Research branch 1976:218-22.
49. Logsdon RG, Gibbons LE, Mc Curry SM, Teri L. Quality of life in Alzheimer’s disease: patient and caregiver reports. *J Ment Health Aging* 1999;5:21-32.
50. Nestor PJ, Scheltens P, Hodges JR. Advances in the elderly detection of Alzheimer’s disease. *Nat Med* 2004;10(suppl):S34-41.
51. Kantarci K, Jack CR Jr. Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimaging Clin N Am* 2003;13:197-209.
52. Chong MS, Sahadevan S. An evidence-based clinical approach to the diagnosis of dementia. *Ann Acad Med Singapore* 2003;32:740-8.
53. Matthews FE, McKeith I, Bond J, Brayne C; MRC CFAS. Reaching the population with dementia drugs: what are the challenges? *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;7:627-31.

54. Feldman HH, Woodward M. The staging and assesment of moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 65:510-7.
55. Leroi I, Lyketsos C. Neuropsychiatric aspects of dementia. In: Burns A, O'Brien J, Ames D, editors. *Dementia*. 3rd ed. London; 2005. p. 55-64.
56. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1143-53.
57. Galasko D, Hansen LA, Katzman R, Wiederholt W, Masliah E, Terry R, et al. Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer's disease and related dementias. *Arch Neurol* 1994;51:888-95.
58. Fujishiro H, Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Graff-Radford NR, Uitti RJ, et al. Validation of the neuropathologic criteria of the third consortium of dementia with Lewy bodies for prospectively diagnosed cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67:649-56.
59. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004;3:19-28.
60. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-54.
61. Miller BL, Ikonite C, Ponton M, Levy M, Boone K, Darby A, et al. A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: clinical and single-photon emission CT correlations. *Neurology* 1997;48:937-42.
62. Geschwind MD, Martindale J, Miller D, DeArmond SJ, Uyehara-Lock J, Gaskin D, et al. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2003;60:813-6.
63. Starkstein SE, Jorge R, Mizrahi R, Robinson RG. The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2005;162:2086-93.
64. Starkstein SE, Jorge R, Petracca G, Robinson RG. The construct of generalized anxiety disorder in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:42-9.
65. Teng E, Ringman JM, Ross LK, Mulnard RA, Dick MB, Bartzokis G, et al. Diagnosing depression in Alzheimer disease with the National Institute of Mental Health Provisional Criteria. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:469-77.
66. Camozzato AL, Kochhann R, Simeoni C, Konrath CA, Pedro Franz A, Carvalho A, et al. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) for patients with Alzheimer's disease

- and their caregivers. *Int Psychogeriatr* 2008;20:383-93.
67. Tatsch MF, Bottino CM, Azevedo D, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto JC, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease and cognitively impaired, nondemented elderly from a community-based sample in Brazil: prevalence and relationship with dementia severity. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:438-45.
68. Richard E, Kuiper R, Dijkgraaf MG, Van Gool WA; Evaluation of Vascular care in Alzheimer's disease. Vascular care in patients with Alzheimer's disease with cerebrovascular lesions: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:797-805.
69. Wahlund LO, Almkvist O, Blennow K, Engedahl K, Johansson A, Waldemar G, et al. Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup. *Top Magn Reson Imaging* 2005;16:427-37.
70. Pritchep LS, John ER, Ferris SH, Rausch L, Fang Z, Cancro R, et al. Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiol Aging* 2006;27:471-81.
71. Rossini PM, Del Percio C, Pasqualetti P, Cassetta E, Binetti G, Dal Forno G, et al. Conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease is predicted by sources and coherence of brain electroencephalography rhythms. *Neuroscience* 2006;143:793-803.
72. Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta M, Julin P, Nordberg A, et al. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21:533-40.
73. Galasko D, Chang L, Motter R, Clark CM, Kaye J, Knopman D, et al. High cerebrospinal fluid tau and low amyloid beta-42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer disease and relation to apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol* 1998;55:937-45.
74. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De Deyn PP, et al. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 1999;52:1555-62.
75. Zetterberg H, Wahlund LO, Blennow K. Cerebrospinal fluid markers for prediction of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2003;352:67-9.
76. Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga A, Kurz A. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2002;59:1729-34.
77. Andreasen N, Minthon L, Clarberg A, Davidsson P, Gottfries J, Vanmechelen E, et al. Sensitivity, specificity, and stability of CSF-tau in AD in a community-based patient sample. *Neurology* 1999;53:1488-94.

78. Arai H, Higuchi S, Sasaki H. Apolipoprotein E genotyping and cerebrospinal fluid tau protein: implications for the clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Gerontology* 1997;43(suppl 1):2-10.
79. Rogaeva E. The solved and unsolved mysteries of the genetics of early-onset Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med* 2002;2:1-10.
80. Jayadev S, Steinbart EJ, Chi YY, Kukull WA, Schellenberg GD, Bird TD. Conjugal Alzheimer disease: risk in children when both parents have Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65:373-8.
81. Polvikoski T, Sulkava R, Myllykangas L, Notkola IL, Niinistö L, Verkkoniemi A, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in very elderly people: a prospective neuropathological study. *Neurology* 2001;56:1690-6.
82. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 2007;39:17-23.
83. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA* 1997;278:1349-56.
84. Kivipelto M, Rovio S, Ngandu T, Kåreholt I, Eskelinen M, Winblad B, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 magnifies lifestyle risks for dementia: a population-based study. *J Cell Mol Med* 2008;12:2762-71.
85. Roberts JS, Cupples LA, Relkin NR, Whitchose PJ, Freen RC; REVEAL Study Group. Genetic risk assessment for adult children of people with Alzheimer's disease: the Risk Evaluation and Education for Alzheimer's Disease (REVEAL) study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005;18:250-5.
86. Cassidy MR, Roberts JS, Bird TD, Steinbart EJ, Cupples LA, Chen CA, et al. Comparing test-specific distress of susceptibility versus deterministic genetic testing for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2008;4:406-13.
87. Risner ME, Saunders AM, Altman JF, Ormandy GC, Craft S, Foley IM, et al. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J* 2006;6:246-54.
88. Kálmán J, Juhász A, Rimanóczy A, Palotás A, Palotás M, Szabó Z, et al. Lack of influence of the apolipoprotein E genotype on the outcome of selegiline treatment in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;16:31-4.
89. Choi SH, Kim SY, Na HR, Kim BK, Yang DW, Kwon JC, et al. Effect of ApoE genotype on response to donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:445-50.

90. Blesa R, Aguilar M, Casanova JP, Boada M, Martínez S, Alom J, et al. Relationship between the efficacy of rivastigmine and apolipoprotein E (epsilon4) in patients with mild to moderately severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:248-54.
91. Babic T, Mahovic Lakusic D, Sertic J, Petroveckii M, Stavljenic-Rukavina A. ApoE genotyping and response to galanthamine in Alzheimer's disease: a real life retrospective study. *Coll Antropol* 2004;28:199-204.
92. Fan Y, Resnick SM, Wu X, Davatzikos C. Structural and functional biomarkers of prodromal Alzheimer's disease: a high-dimensional pattern classification study. *Neuroimage* 2008;41:277-85.
93. Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology* 2007;69:871-7.
94. De Leon MJ, Convit A, Wolf OT, Tarshish CY, DeSanti S, Rusinek H, et al. Prediction of cognitive decline in normal elderly subjects with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron emission tomography (FDG/PET). *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:10966-71.
95. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963;185:914-9.
96. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-86.
97. Maia AL, Godinho C, Ferreira ED, Almeida V, Schuh A, Kaye J, et al. Application of the Brazilian version of the CDR scale in samples of dementia patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:485-9.
98. Bertolucci PH, Nitrini R. A Brazilian Portuguese version for the ADCS-CGIC scale. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:881-90.